

**Immunitätsverhältnisse beim Menschen
nach Tetanussimultanimpfung**

Konrad Walcher

Aus dem Krankenhaus München rechts der Isar
München 8, Ismaningerstraße 22

Vorstand: Prof. Dr. Georg Maurer

IMMUNITÄTSVERHÄLTNISSE BEIM MENSCHEN
NACH TETANUSSIMULTANIMPFUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

K o n r a d W a l c h e r

aus

M ü n c h e n



Berichterstatter: Prof.Dr.Georg Maurer.

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Emil Frey.

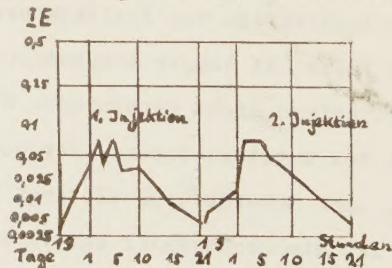
Dekan: Prof.Dr.Kurt Volle.

Tag der mündlichen Prüfung: 7.10.58.

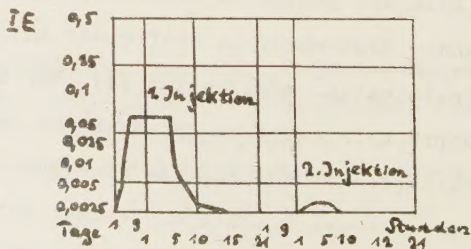
Die passive Immunisierung gegen Tetanus

Im Jahre 1890 entdeckten von Behring und Kitasato das Tetanusantitoxin. Bald gelang auch die Bereitung eines Antitetanusserums zuerst aus dem Serum von Kaninchen, dann besonders aus dem Serum vom Pferd. Nach erfolgreichen Versuchen an Tieren wurde im ersten Weltkrieg in großem Umfange mit dem antitetanischen Serum tetanusgefährdeten Verwundeten ein Sofortschutz vermittelt. Man rechnete mit einer Inkubationszeit des Tetanus von 6 bis 14 Tagen (6). Inzwischen sind jedoch vielfach Fälle beobachtet worden mit Inkubationszeiten bis zu vielen Wochen, ja sogar Monaten (6). So sehr auch die Zahl der Tetanuserkrankungen durch die prophylaktische Applikation von Antitetanusserum gemindert worden ist, die Fälle mit langer Inkubationszeit lassen sich mit der Serumprophylaxe nicht verhindern. Nimmt man als unterste Grenze des Antitoxintiters, der noch einen sicheren Schutz gewährt, nach Schmidt 0,02 IE, nach Schlegel mindestens 0,05 IE an, so ist die Schutzdauer bei Verabreichung von 1 500 IE mit ca. 7 bis 10 Tagen, bei Verabreichung von 5 000 IE mit ca. 14 bis 17 Tagen zu veranschlagen (2, 4, 44, 47, 54, 55). Dazu ist jedoch zu bemerken, daß auch bei scheinbar ausreichendem Blutgehalt an artfremdem Antitoxin letale experimentelle Infektion möglich ist (4). Der besondere Vorteil der Serumprophylaxe ist in der Tatsache zu erblicken, daß die Starrkrämpferkrankungen, die eine kurze Inkubationszeit und einen besonders bösartigen Verlauf haben, in den allermeisten Fällen verhindert werden (15). Fälle von Tetanus mit kurzer Inkubationszeit trotz Serumprophylaxe sind be-

schrieben worden. Die Erfahrungen haben jedoch gezeigt, daß es sich hierbei um leicht und mild verlaufende Erkrankungen gehandelt hat (50). Die passive Immunisierung verliert ihre Wirksamkeit jedoch bereits zu einem Zeitpunkt, in dem eine Tetanuserkrankung noch nicht ausgeschlossen ist. Wurde vor nicht allzu langer Zeit schon Serum gegeben, so kann die Eliminierung des Antitoxins erheblich beschleunigt werden (22, 46, 55). Diese Beobachtung machte auch Schlegel an Hand eigener Untersuchungen (54). In einer Anzahl von Fällen konnte durch eine zweite gleiche Seruminjektion in Hinsicht auf die Dauer ein gleichartiger Schutzzustand erreicht werden.



Daß dies jedoch nicht immer der Fall ist, zeigt die folgende Kurve:



Trotz Reinjektion von 1 500 IE steigt der Titer nicht mehr nennenswert an. Es wird überhaupt kein Schutz mehr erreicht

Dieser Vorgang ist durch die Antigen-Antikörperreaktion, die durch das artfremde Eiweiß ausgelöst wird, erklärt. Die Untersuchungen Schlegels zeigen also, daß die Dauer des Schutzes nicht ohne weiteres und mit Sicherheit durch eine erneute Injektion verlängert werden kann. Die zweite Injektion kann eventuell nutzbringend, eventuell auch völlig nutzlos sein.

Die bekannten Gefahren, die die Verwendung von artfremdem Serum mit sich bringt, sind heute durch die Schaffung enzymatisch gereinigter Tetanusseren 16 bis 20 mal geringer einzuschätzen. Zwischenfälle sind jedoch auch hier berichtet (26, 30, 32, 51, 54). Von zwei Fällen mit Reaktionen nach Serumapplikation berichtet auch Schober (56). Darüberhinaus wird das Heer der sog. Bagatellverletzungen von der Seroprophylaxe nicht erfaßt. 75 % der Patienten waren nach Andreesen vor Ausbruch der Krankheit nicht in ärztlicher Behandlung.

Bei den Komplikationen nach Serumapplikation unterscheidet man die Serumkrankheit und den anaphylaktischen Schock (sekundärer Schock), der auf eine erworbene Reaktionslage durch eine frühere Injektion der gleichen Serumart zurückzuführen ist. Weit seltener, aber gefährlicher ist der primäre Serumschock, der auch ohne frühere Applikation irgendeines Serums auftreten kann. Bei den beiden erstgenannten Zwischenfällen genügt die gewohnheitsmäßige Frage nach früheren Seruminjektionen und im Bejahungsfalle die Verwendung des Serums einer anderen Tierart. Das Auftreten des

primären Serumschocks kann jedoch weder durch die Verwendung von Fermoserum noch durch die durchgeführte Desensibilisierung vermieden werden. Die einzige Möglichkeit ist die Durchführung der sog. Vorproben in Form des Intrakutantests oder der Ophtalmoreaktion. Die zum Intrakutantest injizierte Serummenge beträgt $0,01 \text{ cm}^3$. Diese kleine Menge ist nicht geeignet, stärkere Allgemeinsymptome hervorzurufen (24).

Ein Fall von primärem Serumschock ist auch im Krankenhaus rechts der Isar im Juli 57 beobachtet worden. Ein achtjähriger Junge, der zuvor keine Wundstarrkrampf- oder anderweitige Seruminjektion erhalten hatte, bekam außerhalb wegen einer Schnittverletzung im Bereich der linken Ferse 1 ccm Tetanusfermoserum vom Pferd intraglütäal. Nach ca. 10 Minuten Auftreten von Bewußtlosigkeit, schwerster livider Verfärbung, mühsamer Atmung, Schaum vor dem Mund und Zeichen schwersten Lungenödems. Nach i.v. Injektion von 1,7 ccm Coramin und 6 ccm Calcium Sandoz sofort Überführung ins Krankenhaus. Hier wird darüberhinaus folgender Befund erhoben: Pupillen reaktionslos, Cornealreflexe negativ, keine Herztätigkeit, keine Spontanatmung. Trotz sofortiger Herzmassage, Intubation und Sauerstoffbeatmung, darüberhinaus intrakardialer Injektionen und arterieller Bluttransfusionen kommt keine spontane Herztätigkeit mehr zustande. Zwei Stunden nach Klinikeinweisung tritt der Exitus ein.

Die aktive Immunisierung

Durch die ungeheure Giftigkeit des Tetanustoxins erschien es unmöglich, mit dem unveränderten Toxin eine Immunisierung herbeizuführen. Bei der Immunisierung von Pferden verwendete von Behring durch Jodtrichlorid abgeschwächtes Tetanustoxin in steigenden Mengen (7). Ehrlich machte auf der Suche nach dem ungiftigen Impfstoff die Feststellung, daß altes Rohtoxin aus Tetanusbouillonkultur seine Giftigkeit verliert, dabei jedoch seine antigenen Eigenschaften beibehält. Die Verfahren hatten jedoch schwerwiegende Nachteile. 1915 schwächten Eisler und Löwenstein (17) nach Vorarbeiten von Burckard und Salkowsky (12) das Tetanustoxin mit Formol und Wärme ab, wobei sie die antigenen Eigenschaften ihrer Impfstoffe zu erhalten suchten. Trotz hoher Dosen blieb der Erfolg aus. Wahrscheinlich war bei der Entgiftung des Toxins auch die antigene Wirksamkeit verloren gegangen. Nach weiteren vergeblichen Versuchen gelang Ramon 1925 der entscheidende Fortschritt. Er entgiftete das Toxin mit kleinen Mengen Formol und Wärme im Laufe eines Monats so schonend, daß das Toxin in großer Dosis verimpft werden konnte und daneben hohe antigenen Eigenschaften besaß. Er nannte sein Produkt Anatoxin, in Deutschland fand es Eingang als Toxoid.

Nach ausgedehnten Erfahrungen an französischen Heerpferden wurde ab 1936 die Impfung der französischen Armee obligatorisch. Die übrigen Alliierten schlossen sich im Ver-

lauf des zweiten Weltkrieges an. Auf deutscher Seite wurden lediglich die Fallschirmeinheiten aktiv immunisiert. Wie die Erfahrungen des ersten Weltkrieges die allerdings beschränkte Wirksamkeit der passiven Tetanusimmunisierung erkennen ließen, so bot der zweite Weltkrieg den Beweis, daß die aktive Prophylaxe mit einer nahezu absoluten Sicherheit den Ausbruch des Starrkrampfes verhindern kann. Während die Alliierten nur wenig Verwundete teilweise auf Grund unvollständiger Grundimmunisierung verloren, mußte man auf deutscher Seite die Unterlassung der aktiven Immunisierung der deutschen Armee teuer bezahlen (10, 20, 30, 23, 33, 50). Auf allen Kriegsschauplätzen der Welt, wo zum Beispiel amerikanische Truppen zum Einsatz kamen, erkrankten nur 6 aktiv immunisierte Soldaten an Tetanus, wovon 2 starben. Während der Kämpfe in der Normandie trat bei den Amerikanern kein einziger Fall von Tetanus auf, während z.B. allein im Spital von Garches 20 deutsche Kriegsgefangene an Tetanus erkrankten, wovon 12 starben (52). In dem Bestreben, die Resorption des Impfstoffes zu verlangsamen, entwickelten Wolters und Dehmel (62) einen Tetanus-Aluminium-Depot-Impfstoff, bei dem das durch Formol entgiftete Tetanustoxin hochgereinigt und dann an Aluminiumhydroxyd adsorbiert wurde (Tetatoxoid-Asid, ähnlich das Tetanol der Behringwerke). Nach der ersten Injektion von Aluminiumadsorbattoxoid wird von einem Impfstoffdepot aus eine allmähliche Umstimmung des reticuloendothelialen Systems hervorgerufen.

Diese Umstimmung erfolgt symptomlos (63, 64, 65, 58). Nur selten kommt es hierbei bereits zur Ausschwemmung von Antitoxinen. Erst nach der zweiten Impfung erfolgt die Freisetzung der während der Umstimmung präformierten Antikörper, so daß jetzt Antikörper im strömenden Blut nachweisbar werden. Die Höhe des somit erreichten Antitoxintiters ist abhängig von der Art des Impfstoffes, von konstitutionell bedingten Faktoren und dem Alter des Impflings, von der Anzahl der Impfungen und vor allem von dem Impfintervall (5, 55). Nach einem individuell verschieden hohen Gipfel nach ca. 12 Wochen fällt der Titer nach einem monatelangen Verbleiben auf der erreichten Höhe erst schnell, später langsamer ab, bis unter Umständen unter die Grenze der Nachweisbarkeit. Aber auch dann bleibt die Bereitschaft der Zellen, auf einen erneuten antigenen Reiz mit der sofortigen Ausschüttung von Antitoxinen zu antworten, jahrzehntelang erhalten (5, 34, 47, 58, 66). Von dieser Tatsache macht man Gebrauch bei der Anwendung der sog. Injektion de rappel, einer Wiederholungsimpfung im Falle einer tetanusverdächtigen Verletzung eines aktiv Geimpften oder als Auffrischung des Impfschutzes. Innerhalb der kürzesten Inkubationszeit des Tetanus kommt es dabei zu einem signifikanten Anstieg des Antitoxintiters (58, 64, 65). Dabei ist jedoch zu bemerken, daß der natürlichen Tetanusinfektion vielfach nicht die Rolle der Injektion de rappel zukommt. Die tödliche Tetanustoxinose ist unter Um-

ständen derart klein, daß sie als Antigenstimulus unterschwellig sein kann, d. h. daß die Antikörperbildung beim Geimpften nicht angeregt wird (9, 11, 16, 59). Eckmann (16) berichtet, daß in der Schweiz nur ein einziger aktiv Immunisierter an Tetanus erkrankt ist, und zwar handelte es sich um einen 38-jährigen, bei dem anlässlich einer Holzsplitterverletzung die Tetanusprophylaxe bzw. Injektion de rappel unterlassen wurde, weil ein Jahr zuvor die aktive Immunisierung durchgeführt worden war. Am 14. Tag nach der Verletzung Auftreten von Spannungsgefühl im ganzen Körper. Weitere 3 Tage später typische generalisierte Krämpfe alle 3 Minuten. Unter der sofort einsetzenden Therapie und Applikation einer Injektion de rappel erfolgte rasche Besserung.

Die Immunitätslage des aktiv und passiv Geimpften unterscheidet sich grundsätzlich voneinander. Neben der Schutzmenge im Blut, die bei beiden unter Umständen gleich sein kann und die sich am Antitoxintiter ablesen läßt, ist das Reaktivierungsvermögen des aktiv Immunisierten bei einer Auffrischimpfung und eventuell im Falle einer Injektion am wichtigsten. Nach Schmidt ist die Schutzdosis im Blut völlig unterschiedlich zu beurteilen; so bedeutet eine solche von 0,02 IE bei einem passiv Geimpften viel weniger als bei einem aktiv Immunisierten, bei dem sie potentiell wesentlich höher liegt.

Die Simultanimpfung

Bei frisch wundverletzten Personen, die noch nicht aktiv geimpft worden waren, wurde und wird die Simultanimpfung durchgeführt, die gleichzeitige, aber örtlich getrennte Applikation von Serum und Toxoid mit Wiederholungsimpfung mit Toxoid allein nach 18 Tagen (18). Man erzielt mit der Simultanimpfung durch die Applikation von Serum für den frisch Verletzten einen Sofortschutz, durch die gleichzeitige Toxoidgabe leitet man die aktive Immunisierung ein, die den Verletzten vor Starrkrampf-erkrankungen mit langer Inkubationszeit schützen soll. Darüberhinaus soll die aktive Immunisierung einen womöglich lebenslang währenden Dauerschutz erzielen, wodurch sich spätere Serumgaben mit ihren Gefahren und Nachteilen erübrigen. So hatten der Simultanimpfung die Nachteile der Serumimpfung an, was Allergie und Anaphylaxie anbelangt. Zudem ist die zeitliche Beschränkung des passiven Schutzes, die durch früher erhaltene Serumgaben noch größer sein kann, zu berücksichtigen (2, 46, 54, 55).

Die Serotoxoidimpfung geht auf Ramon zurück (40). Auch jetzt setzt er sich noch vorbehaltlos für sie ein (45). Seine ursprüngliche Hypothese jedoch, daß die aktive Immunität der schwindenden passiven unmittelbar folgt, konnte nur an kleinen Versuchstieren, nicht jedoch beim Menschen bestätigt werden (40, 41, 53, 64). Vielmehr wird angenommen, daß sich die aktive Immunität bei der Simultanimpfung im Vergleich zu den Vorgängen bei der üblichen Grundimmunisierung ohne Serum verzögert. Man spricht vom sog. schutzlosen Intervall

ca. vom 8. bis 22. Tag nach Erstimpfung bei Applikation von 1 500 IE Serum, einer allerdings individuell verschieden langen Zeitspanne, in der weder eine ausreichende passive noch eine schon wirksame aktive Immunität besteht (2, 54). Von verschiedenen Autoren wird heute, um das schutzlose Intervall zu verkürzen, eine größere Serummenge, und zwar 3 000 IE bei der Simultanimpfung gefordert (15, 16, 28). Dabei ist man sich der Tatsache bewußt, daß der Eintritt der aktiven Immunität durch Erhöhung der Serumdosis noch weiter verzögert werden kann. Auch eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit des Serums durch die gleichzeitige Toxoidapplikation wird angenommen (35, 49).

Der eigentlichen Simultanimpfung wird neuerdings eine dritte Toxoidgabe 8 bis 12 Wochen nach der Erstimpfung angeschlossen, da man die Grundimmunisierung nach zweimaliger Toxoidgabe für nicht abgeschlossen hält (13, 16, 22, 29).

Durch die Simultanimpfung werden nicht nur spätere Serumgaben vermieden, sondern es lassen sich dadurch auch zahlreiche Patienten für die Immunisierung gegen Tetanus gewinnen, die ohne stattgehabte Verletzung sich nicht der Impfung unterzogen hätten (16).

Um ein sicheres Experiment über den Wert der Simultanimpfung in die Hand zu bekommen, haben verschiedene Autoren (14, 21, 38, 43, 47, 52, 64) die Antikörperbildung lediglich aktiv geimpfter Menschen und Tiere verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Simultangeimpften wie

die rein aktiv Geimpften eine ausreichende Immunität entwickeln, vorausgesetzt, daß das von Ramon angegebene Immunisierungsverfahren zur Anwendung kommt (43). Auch Schober (31, 56) teilt auf Grund neuerer eigener Experimente die Ansicht, daß die Simultanimpfung mittels Serum und Adsorbatimpfstoffen nicht das Zustandekommen einer ausreichenden Dauerimmunität verhindert. Darüberhinaus vertritt er den Standpunkt, daß die Simultanimpfung nicht bemerkenswert die Höhe des bei alleinigem passivem Schutz durch Serum erzielten Titors beeinflusst. Dagegen bejaht auch er die Tatsache des schutzlosen Intervalls.

Dagegen vertreten andere Autoren (6, 31, 54) die Ansicht, daß bei der Simultanimpfung durch gegenseitige Bindung von Antitoxin und Toxoid einerseits der passiv übermittelte Schutz quantitativ und zeitlich herabgesetzt, andererseits aber die erwartete Antikörperbildung zunächst nicht kenntlich wird. Dadurch ergibt sich eine Zeitspanne, das oben erwähnte freie Intervall, in dem ein sehr niedriger Antitoxingehalt im Blut vorhanden ist. Die Immunität ist in diesem Zeitraum nicht belastbar. Auch R. Haas (22) spricht von einer gegenseitigen Wirkungsbeeinträchtigung von Antitoxin und Toxoid.

Cooke und Jones (14) konnten die Hemmung der aktiven Antikörperbildung in Abhängigkeit von der Höhe der passiven Schutzdosis feststellen. Auch Mörl und Richter (31, 35, 49) wiesen auf die Abschwächung der passiven Serumwirkung durch das Toxoid hin. Ebenso Wolters muß-

te auf die teilweise stattfindende Bildung von Antitoxin und Toxoid schließen.

Auf Grund der oben skizzierten Nachteile der Simultanimpfung kam es an Hand einer Resolution auf der Chirurgienkongress 1956 zur Ablehnung der Serotoxoidprophylaxe (31). 1957 jedoch kam man auf Grund neuerer Arbeiten, besonders von Ramon, aber auch angeregt durch Stellungnahmen von Hübner, Bürkle de la Camp, Haas, Wolters und Nissen zu der Ansicht, daß die Simultanprophylaxe wohl mit Nachteilen behaftet, vor der allgemeinen Durchimpfung der Bevölkerung jedoch der einzig gangbare Weg des Schutzes der Frischverletzten vor Tetanus sei.

Eigene Untersuchungen

In Anbetracht der Unstimmigkeit der Versuchsergebnisse wie auch der Ansichten wurde mir die Aufgabe zuteil, am Krankengut der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses München rechts der Isar Serumantitoxinbestimmungen durchzuführen an Simultangeimpften und an Patienten, die nur Serum erhalten hatten.

Dabei kam es an auf die Beantwortung folgender Fragestellungen:

- 1) Wird der passive Schutz durch Anwendung der Simultanprophylaxe eingeschränkt?
- 2) Wird der Eintritt des aktiven Schutzzustandes durch gleichzeitige Gabe von Serum verzögert?
- 3) Ist ein kontinuierlicher Übergang von rein passiver zu aktiver Immunität festzustellen?

Die Frischverwundeten wurden nach Klinikaufnahme und chirurgischer Versorgung mit 1,5 ccm = 1 500 IE Antitoxin und 0,5 ccm Tetatoxoid geimpft. Die Impfungen wurden an beiden Oberarmen am Ansatz des Deltamuskels subcutan durchgeführt. Tetatoxoid Asid wird aus gereinigtem, durch Behandlung mit Formol entgifteten Tetanustoxin hergestellt und an das depotbildende Aluminiumhydroxyd adsorbiert.

Die Wiederholungsimpfung von 0,5 Tetatoxoid wurde am 18. Tag nach der Erstimpfung vorgenommen. Vielfach wurden Seren von Patienten untersucht, die längere Zeit

ten erschien nur etwa ein Drittel zur zweiten Toxoidimpfung und zu den Blutentnahmen am 10., 15. und 30. Tag nach Erstimpfung. So erklärt sich die Abnahme der Seren von ursprünglich 80 am 10. Tag nach Erstimpfung auf 39 am 15. Tag und 43 am 30. Tag.

Darüberhinaus wurde bei einer kleinen Anzahl von Patienten, deren Zahl von 9 sich ebenfalls etwas verringerte und die nur 1 500 IE Antitoxin erhalten hatten, an den gleichen Tagen der Antitoxintiter bestimmt. Bei 17 Patienten wurden 10 bis 16 Wochen nach Simultanimpfung Titerbestimmungen durchgeführt, um die gefundenen Titerhöhen mit denen vergleichen zu können, die Seibold (57) 10 bis 14 Wochen nach aktiver Immunisierung fand. Seren von Personen, deren hoher Titer an eine frühere Impfung denken ließen, wurden ausgeschieden. Als Maß für den erzielten Schutzeffekt wurde der Antitoxinspiegel im Blut genommen.

Technik der Antitoxintiterbestimmungen

Das Tetanustoxin ist nur in getrocknetem Zustand haltbar. Gelöst nimmt seine Wirksamkeit rasch ab. Beim Ansetzen der Versuche für die Antitoxintiterbestimmungen müssen die Toxinlösungen jeweils aus Trockentoxin frisch hergestellt werden. Das Toxin ist empfindlich gegen Licht und Sauerstoff, die Lösung wird möglichst im Dunkeln bereitet. Ein Schütteln der Lösung muß vermieden werden.

Die Toxinlösungen werden verwendet zur Austitrierung der zu untersuchenden Seren. Je größer die Serummenge, die man zur Neutralisation der Toxindosis benötigt, desto geringer ist die Antitoxinkonzentration. Dabei werden zwei Toxinlösungen verwendet, je nach der Höhe der zu erwartenden Antitoxintiterwerte. 0,2 ccm der Toxin-Lösung, von der 1 ccm in Phosphatpuffer $\text{ph} = 7,36$ gelöst für eine Maus von 14 g 3125 tödliche Dosen enthält, werden von 0,25 ccm eines Standardserums mit einem IE-Gehalt von 0,125/ccm (Paul Ehrlich-Institut, Frankfurt) so weit neutralisiert, daß eine mit 0,4 ccm dieses Serum-Toxin-Gemisches geimpfte Maus durch das nicht neutralisierte Resttoxin noch einen Tetanus bekommt, der nach 4 bis 5 Tagen zum Tode dieser Maus führt. 0,2 ccm der Toxinlösung enthalten also 625 DLM. Nach der Neutralisation durch das Standardserum verbleibt noch ein Resttoxin von ca. 2,5 DLM. Injiziert man nun 0,4 ccm des Gemisches, bestehend aus Standardserum, Toxinlösung und Phosphatpuffer ad 1,0 ccm, so erhält die

damit geimpfte Maus, die sog. Standardmaus, etwa 1 DLM. Eine zweite Toxinlösung enthält nur ein Hundertstel der Toxinlösung I. Das Standardserum wird in demselben Verhältnis verdünnt.

Die Gemische haben also folgenden Ansatz:

- 0,25 ccm Standardserumverdünnung I (bzw. II)
- + 0,55 ccm Pufferlösung
- + 0,2 ccm Toxinlösung I (bzw. II).

Bei den Versuchen selbst tritt nun an die Stelle des Standardserums das zu prüfende Serum. Die Menge des verwendeten Serums richtet sich nach dem zu erwartenden Antitoxingehalt.

Erwartet man nun beispielsweise bei einem unbekannten Serum einen Titer von 0,125 IE/ccm, so nimmt man 0,25 ccm des zu prüfenden Serums, 0,2 ccm Toxinlösung I + 0,55 ccm Pufferlösung. Stirbt die mit 0,4 ccm dieses Gemisches geimpfte Maus zur selben Zeit wie die Standardmaus, so hat man in dem Prüfserum einen Titer von 0,125 IE. Stirbt sie jedoch schon früher, so läßt das den Schluß zu, daß der Antitoxingehalt geringer als 0,125 IE war. In einem weiteren Versuch nimmt man nun 0,5 ccm Prüfserum + 0,2 ccm Toxinlösung I + 0,3 ccm Pufferlösung. Stirbt die Maus zu derselben Zeit wie die Standardmaus, so kann das Prüfungsserum nur einen halb so hohen Antitoxingehalt haben, denn um die gleiche Wirkung zu erzielen, benötigte man die doppelte Menge des Prüfungsserums.

Die Gemische werden weißen Mäusen in den Hinterschenkel eingespritzt. Die Tiere werden 6 Tage lang beobachtet und täglich die tetanischen Veränderungen registriert. Die Be-

Erteilung der Mäuse wird dabei je nach Art der Erkrankung sowie
lokalen oder generalisierten Tetanus in verschiedenen
Stärkegraden vorgenommen.

Tetanusantitoxintiter

nach

Simultanimpfung

I.E.-Werte pro ccm

Nummer	10. Tag	15. Tag	30. Tag
d.Serums			
1.	0,01	0,01	0,003
2.	0,005	0,005	
3.	0,01	0,0075	0,003
4.	0,01		
5.	0,01	0,005	0,003
6.		0,005	0,003
7.	0,03	0,015	0,005
8.	0,03	0,02	
9.	0,01	0,005	0,0015
10.	0,02	0,01	
11.	0,02	0,01	0,003
12.	0,02		
13.	0,005		< 0,0015
14.	0,03	0,02	
15.	0,03	0,01	< 0,0015
16.	0,05	0,02	< 0,0015
17.	0,02	0,01	0,003
18.	0,05	0,01	< 0,0015
19.		0,03	0,003
20.	0,02	0,003	
21.	0,05	0,02	
22.	0,03	0,02	
23.	0,02	0,02	0,003
24.	0,025	0,01	
25.	0,025	0,01	0,0015
26.	0,03	0,01	0,0015
27.	0,02	0,01	0,0015
28.	0,03	0,01	< 0,0015
29.	0,025	0,015	
30.	0,05		0,003
31.	0,1	0,015	0,0015
32.	0,03	0,02	0,003
33.	0,05	0,015	0,003
34.	0,1	0,05	
35.	0,05		

Nummer			
d.Serums	<u>10. Tag</u>	<u>15. Tag</u>	<u>30. Tag</u>
36.	0,03	0,02	
37.	0,01		0,0015
38.	0,03	0,01	
39.		0,02	
40.	0,003	0,0015	< 0,0015
41.	0,03	0,01	
42.	< 0,003	< 0,0015	< 0,0015
43.	0,05	0,005	
44.	0,03		
45.	0,025		
46.	0,03		
47.	0,03		
48.	0,02		
49.	0,02		
50.	0,02		
51.	0,03		
52.	0,03		
53.	0,02		
54.	0,02		
55.	0,03		
56.	0,03		0,002
57.	0,025		< 0,0015
58.	0,03		< 0,0015
59.	0,03		0,0015
60.	0,0015		< 0,0015
61.	0,03		
62.	0,03		0,003
63.	0,02		< 0,0015
64.	0,02		< 0,0015
65.	0,02		< 0,0015
66.	0,02		
67.	0,03	0,025	
68.	0,05		
69.	0,02		0,003
70.	0,02		0,003
71.	0,02		
72.	0,05		
73.	0,02		

Nummer		<u>10. Tag</u>	<u>15. Tag</u>	<u>30. Tag</u>
d.Serums				
74.	<	0,0015		
75.		0,01		< 0,0015
76.		0,02		
77.		0,02		0,003
78.	<	0,0015		< 0,0015
79.		0,02		< 0,0015
80.		0,05		
81.	<	0,0015		
82.		0,01		< 0,0015
83.		0,03		

Tabelle I

Tetanusantitoxintiter

nach einmaliger Injektion von 1 500 IE Serum

Nummer		<u>10. Tag</u>	<u>15. Tag</u>	<u>30. Tag</u>
d.Serums				
1.		0,03	0,02	0,003
2.		0,05	0,01	0,003
3.		0,05		0,0015
4.		0,05	0,05	
5.		0,05	0,025	
6.		0,05	0,005	0,0015
7.			0,02	0,005
8.				0,005
9.		0,1		
10.		0,03	0,0015	0,0015
11.			0,01	
12.		0,1		

T a b e l l e I I

Blutprobe vom ... Tage nach Beginn	Impfung	Zahl der Vers.- Pers.	IE-Werte pro cem von - bis	Arithmet. Mittel
	Simultan	80	0,0015-0,1	0,0259
10. Tage				
	nur Serum (1 500 IE)	9	0,025-0,1	0,0572
	Simultan	39	0,0015-0,05	0,0142
15. Tage				
	nur Serum (1 500 IE)	8	0,0015-0,05	0,0176
	Simultan	43	0,0015-0,005	0,00172
30. Tage				
	nur Serum (1 500 IE)	7	0,0015-0,005	0,0029
10. - 14. Woche	Simultan	17	0,0015-0,025	0,0048

T a b e l l e I I I

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse

10. - 14. Woche	Aktive Immuni- sierung	25	0,0015-1,0	0,1026
--------------------	------------------------------	----	------------	--------

T a b e l l e I V

Vergleichswerte nach aktiver Immunisierung
Nach Seibold (58)

Ergebnisse der Antitoxinbestimmungen

Am 10. Tag nach der Erstimpfung beträgt bei 80 Personen das arithmetische Mittel der gefundenen Werte 0,0259 IE/ccm, während die Parallelbestimmung bei nur passiv geimpften Personen einen arithmetischen Mittelwert von 0,0572 IE/ccm zeigt. Hierbei läßt sich also bereits eine erhebliche Abschwächung der passiven Serumwirkung bei der Simultanimpfung erkennen.

Am 15. Tag beträgt das arithmetische Mittel bei 39 Patienten 0,0142 IE/ccm, während bei rein passivem Vorgehen ein Titer von 0,0176 IE/ccm festzustellen ist. Auch hier liegt also der gefundene Wert bei Simultanimpfung etwas unter dem bei nur passiver Impfung.

Am 30. Tag kommt es bei 43 untersuchten Seren zu einem weiteren Absinken des Antitoxintiters auf einen arithmetischen Mittelwert von 0,00172 IE/ccm, so daß sogar der Antitoxintiter bei alleiniger Serumgabe mit 0,0029 IE/ccm noch höher liegt.

Von den Seren von 17 simultan geimpften Patienten zeigten nach 10 bis 16 Wochen 4 einen Antitoxinwert von 0, 15, 2 Seren 0,0015, 7 Seren 0,003, 1 Serum 0,005, 2 Seren 0,1 und 1 Serum einen Titer von 0,025 IE/ccm.

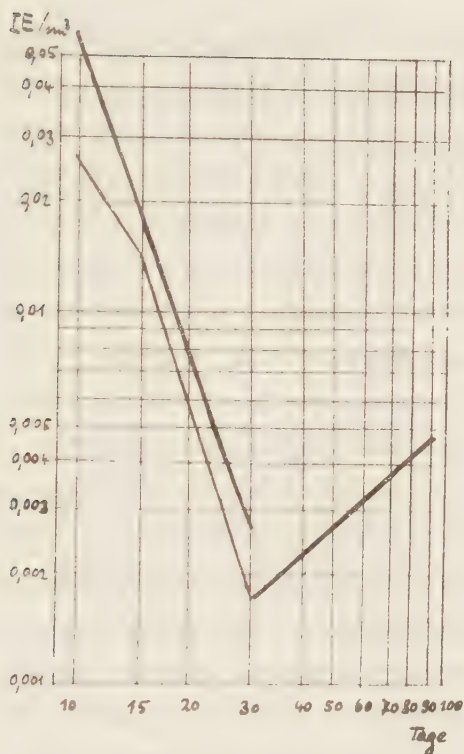


Abb.I. Tetanussimultanimpfung beim Menschen.

(Ordinate und Abszisse logarithmisch geteilt).

Obere Kurve: 1500 IE Antitoxin.

Untere Kurve: 2 mal Tetatoxin 0,5 ccm i. Abst. v. 18 Tagen

+ 1500 IE Antitoxin am 1. Tag.

Besprechung der Versuchsergebnisse

Die aufgeführten Untersuchungsergebnisse zeigen eine Abschwächung der passiven Serumwirkung nach Simultanimpfung, die besonders am 10. Tag nach der Erstimpfung in Erscheinung tritt. Bei der alleinigen Applikation von Serum konnten Antitoxintiter beobachtet werden, die im arithmetischen Mittel über denen nach Simultanimpfung lagen. Gleichzeitige Verimpfung von Tetanusantitoxin und Adsorbattoxoid muß also eine teilweise stattfindende Neutralisation bewirken. Der passive Schutz wird also bei Anwendung der Simultanprophylaxe eingeschränkt.

30 Tage nach Simultanimpfung wurden Titerhöhen gefunden, die im arithmetischen Mittel unter denen nach reiner Serumgabe lagen. Verglichen mit Versuchsergebnissen, die Fischeoder bei rein aktiver Impfung fand und bei denen von 45 Impflingen 41 vier Wochen nach der ersten Impfung Antitoxinwerte zwischen 0,0015 (nie darunter) und 0,005 IE/ccm, einer 0,01, drei einen Wert zwischen 0,1 und 0,5 zeigten, weisen die Titerhöhen nach Simultanimpfung darauf hin, daß der Eintritt des aktiven Schutzzustandes durch gleichzeitige Gabe von Serum verzögert wird. Bei der Simultanimpfung beobachtet man in der vierten Wochen einen arithmetischen Mittelwert, der noch unter dem nach einmaliger aktiver Immunisierung liegt.

In der 10. bis 16. Woche nach Simultanimpfung kommt es ebenfalls zu keinem entscheidenden Anstieg der Antitoxinwerte. Bei einem Vergleich mit den Werten, die Seibold 10 bis 14 Wochen nach normaler Grundimmunisierung fand,

zeigt sich, daß der aktive Schutzzustand bei der Simultanimpfung verzögert eintritt und eine ausreichende Immunität nach Abklingen der ebenfalls abgeschwächten Serumwirkung nicht feststellbar ist. Ein Übergang von passiver zu aktiver Immunität kann somit am Antitoxinspiegel nicht beobachtet werden.

Zusammenfassung

Es wurden bei frisch wundverletzten Personen, die noch nicht gegen Wundstarrkrampf immunisiert worden waren, Antitoxintiterbestimmungen im Serum am 10., 15. und 30. Tag nach Applikation von 1,5 ccm = 1500 IE Fermosterum und 0,5 ccm Tetatoxoid Asid am Tage des Unfalls und einer Wiederholungsimpfung von 0,5 ccm Tetatoxoid Asid am 18. Tag nach Erstimpfung durchgeführt.

Bei einer kleineren Anzahl von Patienten wurden darüberhinaus die Serumantitoxintiterwerte zehn bis sechzehn Wochen nach Simultanimpfung in der oben dargelegten Technik geprüft.

Einer weiteren Gruppe von Patienten wurden am Verletzungstag lediglich 1,5 ccm = 1500 IE Tetanusfermosterum appliziert. Die anschliessende Untersuchung der Serumantitoxintiter erfolgte ebenso am 10., 15. und 30. Tag nach dem Unfall.

Bei den Untersuchungen zeigte sich beim Vergleich mit Werten, die Fischöder und Seibold nach rein aktiver Immunisierung fanden, dass

1. die Tetanussimultanimpfung in der dargelegten Technik die Höhe des Titers, wie man sie nach alleiniger passiver Immunisierung erhält, einschränkt,
2. die Tetanussimultanprophylaxe das Zustandekommen einer wirksamen Dauerimmunität verzögert,
3. die Tetanussimultanimpfung nicht in der Lage ist, ein schutzfreies Intervall zu vermeiden.

Literaturverzeichnis

1. Andreesen, R: Mschr. f. Unfallheilk. 60, 99, 1957.
2. Andreesen, R: Chirurg. Praxis 1957, S. 61
3. Andreesen, R: Deutsches med. Journal 1957, S. 557.
4. D/Antona, D: Rev. Immunol. 15, 93 (1951); 16, 1 (1952).
5. Beck, W., Bürkle de la Camp, H. u. Haas, R: Chirurg 1957, S. 193.
6. Beckmann, K. H: Ärztl. Wschr. 1954, S. 331.
7. v. Behring u. Kitasato DMW 1890, S. 1113.
8. v. Behring u. Ransom: DMW 1898, S. 81
9. Boyd, J., Mc Lenhan J: Lancet 1942/II, S. 745.
10. Boyd, J: Lancet 1946, 113.
11. Boyer, J., Corre-Hurst, L: Presse med. 1953, S. 701.
12. Burkhard, G: Zbl. Bakt. Bd. 61, S. 271, 1912.
13. Bürkle de la Camp, H: DMW 1957, 436.
14. Cooke u. Jones: J. Amer. med. Ass. 121, 1201, 1943.
15. Eckmann, L: DMW 1957, S. 435.
16. Eckmann, L und Bisaz, B: Schw. med. Wschr. 1956, S. 641.
17. v. Eisler u. Löwenstein: Zbl. Bakt. 18, 257, 1895.
18. Dies.: Wien. klin. Wschr. 1915, 1224.
19. Fiscoeder, E: Persönl. Mitteilung.
20. Glenn, F: Ann. Surg. 124, 2030 (1946).
21. Gold, H. u. Bachers, H: J. Immunol. 47, 335, 1943.
22. Haas, R: DMW 1957, S. 437.
23. Hall, W: Ann. intern. Med. 28, 298, 1948.
24. Hasselmann: Langenbecks Archiv 284 S. 136, 1956.
25. Huber, F: Langenbecks Archiv 184 S. 147, 1956.
26. Huber, F: Med. Klin. 1957, S. 1919.
27. Hübner, H: Langenbecks Archiv, 279, 217, 1954.
28. Hübner, H: Chirurg 1957, S. 3.
29. Hübner, H: DMW 1957, S. 437.
30. Kuntzen, H: Chirurg 1949 S. 157.
31. Langenb. Arch. 1956, Kongr. Ber. 73. Tag dt. Ges. f. Chir.
32. Littlewood, A: Brit. med. J. 4885, 444, 1954.
33. Long, A: Bull. U.S. Army med. Dep. 7, 371, 1947.
34. Looney, J. M., Edsall, G: Nex. Engl. J. of Med. 254, 6.
35. Mörl, F: Langenbecks Arch. 284, S. 125, 1956.
36. Ders.: Dtsch. Z. Chir. 179, 209, 1954.
37. Ders.: Wien. klin. Wschr. S. 109, 1955.

38. Otten, L. u. Hennemann, P.: J. exp. Bact. Path. 49, 213, 1939.
39. Dies.: Mededeelingen van den Dienst in Nederl. Indie 28, 391.
40. Ramon, R. u. Laffaille: C. r. Soc. Biol. Paris 1925, 93, 582. 39.
41. Ramon, Richon u. Maccolini: C. f. Biol. Soc. Paris 1937, 126, 1103.
42. Ramon, Kourilsky, Richon u. Mme S. Kourilsky: Bull. Soc. med.
Hosp. Paris 1938 Nr. 25 u. 27.
43. Ramon u. Zoeller: Ann. Inst. Pasteur 41 S. 803, 1927.
44. Ramon, G.: Chirurg 23, 241, 1952.
45. Ramon, G.: Chirurg 1, 1, 1957.
46. Regamey, R. H.: Schw. Zschr. Path. Bact. 16, 873, 1953.
47. Ders.: Praxis, Bern, 44, 288, 1955.
48. Ders. u. Schlegel, J.: Schw. Zschr. Path. u. Bact. 14, 550, 1957.
49. Richter, S.: Zbl. Chir. 1950, 289.
50. Rostok, P.: Tetanus, de Gruyter Verlag 1950.
51. Rothacker, P.: Chirurg 25, 521, 1954.
52. Sacquepee, E. u. Jude, A.: C. R. Soc. Biol. Paris 125, 711, 1937.
53. Sartorius, F.: Zschr. f. ärzt. Fortb. 1956, S. 810.
54. Schlegel, J.: Langenbecks Arch.
55. Schmidt, H.: Path., Ther. u. Proph. d. Tetanus, 1953, Marburg.
56. Schober, K. L., Rossner, H., Kormann, G.: Bruns Beitr. Elwertver.
57. Seibold, M.: Med. Mschr. 3, S. 165, 1954. 195, 1957, S. 290.
58. Seibold, M. u. Bachmann, H.: DMW 1955, S. 1188.
59. Simon, R. u. Patey, G. A.: Presse med. 1940, S. 935.
60. Scherer, F.: Langenbecks Arch. 184, S. 133, 1956.
61. Turner: Bull. John. Hopkins Hosp. 94, 204, 1954.
62. Wolters u. Dehmel: Zschr. f. Hyg. 122, 603.
63. Dies.: Zschr. f. Hyg. 132, 582, 1951.
64. Dies.: Zschr. f. Hyg. 124, 326, 1940.
65. Wolters u. Fiscoeder: Ärztl. Wschr. 153, S. 537.

Lebenslauf

Ich, Konrad Walcher, bin am 13.IV.31 als drittes Kind des damaligen Privat-Dozenten Dr. Kurt Walcher in München geboren. Nach einem Aufenthalt von 1932 bis 1937 in Halle, wohin mein Vater als o.ö.Professor für Gerichtliche Medizin berufen worden war, ging ich in Würzburg ebenfalls nach Berufung meines Vaters von 1937 bis 1941 auf die Volksschule und von 1941 bis 1950 auf das humanistische Gymnasium, wo ich auch die Reifeprüfung ablegte. Vom Winter 1951 bis Sommer 1957 studierte ich in Würzburg, Tübingen und München, woselbst ich im Sommer 1957 das Staatsexamen ablegte. Anschließend war ich ein halbes Jahr bei Professor Maehoff im Stuttgarter Katharinen-Hospital am Pathologischen Institut tätig. Seit April 1958 arbeite ich im Krankenhaus rechts der Isar in München.

